DI UN TUMORE ELEFANTIACO IN UN BUE

E DELLA

NEOFORMAZIONE E RIPRODUZIONE EPITELIALE

OSSERVAZIONI ED ESPERIMENTI

DEL DOTT. VINCENZO COLUCCI

LIBERO DOCENTE INCARICATO DI PATOLOGIA VETERIMARIA
NELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA

TIPOGRAFIA GAMBERINI E PARMEGGIANI

—

1884

Memoria estratta dalla Serie IV, Tomo V, delle Memorie dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, e letta nella Sessione del 20 Aprile 1884.

AL MIO CARISSIMO ZIO

AVVOCATO

CESARE ALBANESE

Non mi sono dimenticato che la natura è sempre matrigna a chi sinceramente non la interroga e sinceramente non ne espone i responsi.

Ercolani — *Sul processo formativo della porzione glandulare o materna della Placenta.* Bologna 1869.

L' argomento principale di questa Memoria, che ho oggi l' onore di presentare a questa Illustre Accademia, si è lo studio di un tumore, gentilmente donato a questo Museo di Zootomia comparata, nel maggio dell'anno scorso, dal Veterinario Dott. Massimiliano Bottazzi. Egli stesso mi narrò, che quel tumore erasi incominciato a formare alla regione dorsale di un bue, dell' età di 2 anni, e propriamente in rispondenza all' estremità superiore della 6ª e 7ª costola sternale. Da quel tempo il tumore crebbe lentissimamente per 12 anni, ed avea acquistato la mole di una testa di bambino, quando incominciò a crescere rapidamente, ed a mostrarsi un ispessimento notevole della pelle che lo ricopriva; fino a che, dopo altri due anni, il proprietario del bue si decise di farglielo asportare. La piaga rimasta dopo l' operazione si cicatrizzò a capo di un mese, e l' animale perfettamente guarito fu rimesso al consueto lavoro.

Questo tumore, che volentieri direi gigantesco, perchè di grandi dimensioni e di un peso enorme, aveva una forma allungata di pera, peduncolato e coll' estremo rotondeggiante. La sua superficie era ricoverta per un quarto circa dalla pelle provvista del pelo normale, il quale, a partire dal peduncolo verso la massa più grande del tumore, andava facendosi più rado fino a scomparire affatto, a mano a mano che la pelle diventava secca, coriacea e poi cornea. Nel resto questa presentava la modificazione indicata dai Dermatologi col nome di *Ictiosi,* che nel caso nostro costituisce quella varietà detta d' *Ictiosi cornea* e per la forma, *squamosa* e *tuberosa.* Le squame e le tuberosità cornee erano molto grandi verso l' estremo tondeggiante e più da un lato del suo orlo, che doveva essere, a mio credere, l' interno rispettivamente all' animale che lo portava, e poggiante per conseguenza

sul suolo quando questi giaceva. La durezza e la resistenza della pelle così alterata era grande, e massima verso l'estremo inferiore, dove le squame erano in parte libere e si lasciavano nel resto facilmente staccare dalle altre sottostanti. Le squame che formavano le tuberosità erano disposte circolarmente e quasi a spirale verso l'apice di esse.

Pesato il tumore si trovò essere di Kilg. 12,750; misurata la sua circonferenza nella parte più grossa era di m. 0,80, nella media di m. 0,62 e nella parte più stretta m. 0,37. Spaccato per lo lungo nella sua parte mediana, fu misurato nella sua lunghezza di m. 0,50, nel diametro trasverso massimo di m. 0,27, nel medio di m. 0,22 e nel minimo m. 0,15. Nel tagliare la massa principale del tumore avvertivasi un particolare scricchiolìo, quasi come quello quando s' incide il lardo ben compatto di majale; ed era prodotto dalla molto differente densità degli strati del tessuto, che l' un dopo l' altro venivansi consecutivamente tagliando. Molta difficoltà trovai ad incidere la pelle, specialmente nei punti ove era più ingrossata; e per le pressioni che necessariamente dovetti fare sul tumore per dividerlo in due metà, ne sgorgò continuamente un liquido senza colore, alquanto denso e viscoso. La superficie del taglio era di colore bianco latteo, percorsa in vario senso da strisce più o meno larghe di un bianco splendente e madreperlaceo, fra le quali scorgevansi numerose boccucce beanti, donde in maggior copia continuava a sgorgare il liquido suddetto. Di tali boccucce alcune aveano un orlo ben distinto dal circostante tessuto e pel suo colore gialliccio, e per essere formato da tessuto più compatto; altre quantunque più ampie non presentavano tale particolarità, ma mostravansi come incavature nel tessuto proprio del tumore. Molto scarsi apparivano i vasi sanguigni, e le vene quasi vuote. Scorrendo colle dita e premendo leggermente sulla detta superficie, si sentiva che la massa alquanto elastica e morbida del tumore era sparsa di noduli più o meno grandi, da una testa di spillo a un grano di cece, i quali, posta la debita attenzione, vidi fatti da un tessuto più resistente e bianco-grigiastro. Il peduncolo del tumore era costituito per tutta la sua lunghezza, e per due terzi circa della sua grossezza di un tessuto denso, molto simile al tendineo, ma di questo meno consistente, chè tagliato mostrava gli spazi, nella superficie di sezione, di figura rotonda, ovata, od ovoide irregolarmente allungata, occupati da sangue da tempo coagulato e di colore rosso oscuro, o rosso giallognolo, i quali credetti essere vasi trombotici. Questo tessuto fibroso compatto, avvicinandosi alla massa più grande del tumore, si discioglieva in tante fibre, che a mano a mano, in questa inoltrandosi, divenivano, pel loro dividersi e suddividersi, più sottili sì da formare una trama ben visibile, come sopra dissi, nel restante tessuto. Il quale era molle perchè fortemente imbevuto di quel particolare liquido viscidetto, che potevasi per mezzo di una lente vederlo sgorgare di mezzo alle sue fibre, contemporaneamente premendo sulle parti più vicine.

Continuando in questo esame anatomico, ebbi a notare alla periferia del tumore

che la pelle provvista di peli, dal peduncolo verso il terzo superiore ed anteriore della sua superficie, presentava il derma ingrossato e più denso, per innumerevoli fasci fibrosi che s' intersecavano in tutt' i sensi, in guisa tale che sul taglio si vedevano ora in sezione trasversa, ora obbliqua ed ora longitudinale. Ma a misura che i peli mostravansi più rari, e che la pelle diveniva coriacea e poi cornea, il tessuto proprio del derma facevasi più sottile e veniva sostituito da quello del tumore, fino al punto che la ingrossata epidermide poggiava direttamente su questo; ed era notevolissimo il fatto che nei punti ove il morboso tessuto stava al posto del derma, vi erano moltissime e assai ravvicinate boccucce, dalle quali gemeva il solito liquido, ma alquanto giallognolo, e chiaramente appariva essere esse boccucce il lume di dilatati vasi linfatici, che in ogni verso decorrevano nel tessuto sottoposto alla superficie interna della epidermide. La quale, sempre gradatamente ingrossandosi dalle parti ov' era sprovvista di peli fino all' apice del tumore ove presentavasi tuberosa e coverta di squame, avea acquistato fino a 11 mm. di spessezza.

Così tagliato il tumore, messe insieme le sue due parti e lasciate in un recipiente, a capo di 24 ore le trovai immerse in una quantità di 5 o 6 litri di quel liquido che lentamente venne fuori dalla enorme massa del tumore, e formante un leggero coagulo gelatinoso, reso albiccio e lievemente opaco come da una nubecola in esso diffusa. Coll' esame microscopico trovai in esso delle sottili fibre formanti un reticolo a larghe maglie, e in queste numerosi leucociti, scarse cellule plasmatiche e pochi globuli rossi del sangue.

Per tutt' i suddetti caratteri e pei dati anamnestici fornitimi dal Veterinario, diagnosticai questo tumore per un fibro-sarcoma linfangiectasico, della specie di quelli detti dal maggior numero degli Autori di patologia *tumori elefantiaci*, colla particolare modificazione della pelle simile all' *ictiosi*.

L' analisi microscopica fatta allora a fresco in punti diversi della massa fibrosa e dipoi anche della pelle, nei luoghi appunto dov' essa mostravasi a grado diverso alterata, confermò in parte il primo giudizio che, pel solo esame macroscopico del neoplasma, erami formato della sua natura. Ed in vero colla dilacerazione di pezzettini freschi del tessuto che lo costituiva, escissi dalla base peduncolata, dal mezzo di esso e dalla parte immediatamente sottostante alla epidermide più ingrossata e cornea, messi in liquido indifferente, ed osservati al microscopico, vidi numerose cellule linfoidi o germinali con un solo e grande nucleo, o con due o tre più piccoli: vi erano inoltre delle cellule più grandi e differenti dalle prime per uno o due nuclei più grossi con una più larga zona protoplasmatica, di forma rotonda o allungata e variabile, fino a quella fusata o triangolare delle cellule connettive, disposte coi loro prolungamenti a costituire un tessuto a larghe maglie infiltrato da leucociti. In mezzo a tutti questi elementi cellulari e loro derivati trovavo spesso brandelli di capillari sanguigni, nel maggior numero dei quali potevansi chiaramente riconoscere i caratteri della loro

recente neoformazione, sì per la particolare forma e disposizione delle cellule costitutive, come per l' esistenza di propagini protoplasmatiche emergenti dalle pareti loro e connesse coi prolungamenti di giovani cellule connettive fusate, e disposte in serie allungata, semplice o doppia. Fatti alquanto diversi ebbi ad osservare coll' esame anche a fresco e collo stesso metodo della dilacerazione di pezzettini del tessuto formante i menzionati noduli, di varia grandezza e consistenza, che si trovavano sparsi nella massa del tumore. Ciò che prima potei sospettare della loro natura istologica venne solo in parte confermato dall' osservazione microscopica. Invero ebbi a vedere dei brandelli formati quasi onninamente di giovani cellule connettive rotonde o ovali, con uno o più nuclei nettamente distinti, e meglio ancora se fatti operare da una soluzione di acido acetico, di acetato di potassa, le quali si trovavano come ad infiltrare un tessuto connettivo, formato da gran numero di cellule fusiformi in mezzo ad una sostanza intercellulare lievemente fibrillata. In somma fra tutti gli elementi costitutivi dei noduli era da notarsi un graduato passaggio dalla cellula germinale a quelle caratteristiche del tessuto fibroso; il che mi fece credere che quei noduli, crescendo ed invecchiandosi, sarebbero divenuti di tessuto fibroso, come ebbi poi a persuadermi osservando i noduli più grossi.

Per questo primo esame potei concludere trattarsi realmente di un fibroma, formato da tessuto connettivo, le cui maglie erano distese e allontanate fra loro da gran quantità di linfa che lo imbeveva, con molti noduli di tessuto fibroso compatto a grado diverso di sviluppo; e non di fibro-sarcoma come prima avea sospettato considerando la seconda fase di rapido accrescimento e quei noduli che ad una osservazione superficiale li credetti di natura fibro-sarcomatosa.

Dopo di che tagliai un segmento del tumore che posi nell' alcool, e si conserva nel nostro Museo al N. 3425; e due altre fette tagliate nel verso della sua lunghezza, delle quali una la misi nell' alcool forte, e l' altra nel liquido di Müller e dopo alquanti giorni nell' alcool, nel quale, come l' altra, definitivamente la conservai per uno studio più minuto ed accurato. L' inclusione nella gomma arabica, onde poter eseguire sottilissimi tagli e la imbibizione di questi colla soluzione ematossilica, o eosino-ematossilica, o col carminio picro-borico, ecco i mezzi che mi servirono per lo studio della massa del tumore.

E primieramente, nel peduncolo di esso, che era formato, come dissi, di un grosso cordone fibroso, che ne occupava quasi i due terzi della sua grossezza, e nel resto da tessuto connettivo areolare impregnato di linfa, esaminato il primo in sezioni fatte per lo lungo e per trasverso, lo vidi costituito da fasci di tessuto fibroso cilindrici o irregolarmente prismatici di mm. 0,016-0,020 di diametro e disposti parallelamente alla sua lunghezza. Erano essi analoghi a quelli che si trovano a formare il tessuto tendineo, ma di minore consistenza, e, come in questo, distinti e riuniti da tessuto connettivo, i cui elementi presentavano i caratteri delle giovani cellule connettive, e non faceva difetto la sostanza fibrillare intermedia. A diffe-

renza che nel tendine, questo connettivo era piuttosto abbondante, e in tagli ben diretti potevansi riconoscere benissimo, frammezzo alle cellule fusate disposte in serie e fiancheggiate da fibre, delle cellule plasmatiche in diverso modo figurate, con uno o due nuclei, e formanti come una rete mercè l'unione dei loro prolungamenti. La quantità di questo tessuto connettivo era varia, a seconda della maggiore o minore distanza a cui erano posti i fasci fibrosi, la quale esso occupava per intero. E in questi punti eran belle a guardarsi, specialmente nei preparati colorati doppiamente dall' Eosina ematossilica, le svariate figure delle cellule plasmatiche riunite pei loro prolungamenti, e discostate alquanto da scarsa sostanza intermedia finamente fibrillata, perchè qui appunto si vedevano le diverse fasi per cui il tessuto embrionale si trasforma in connettivo fibroso (Fig. 2ª, *a*, *b*, *c*, *d*). Ma meglio ancora si vedeva l' origine propriamente di detto tessuto connettivo, che sviluppato riempiva gli spazi interfascicolari del tessuto fibroso, nel quale anch' esso dipoi in gran parte trasmutavasi, nei luoghi dove fra i fasci tenuti gli uni dagli altri molto discosti dal liquido infiltrato, i globuli linfoidi in questo contenuti mostravansi ingrossati pel più abbondante protoplasma granuloso e variamente configurati, fino ad assumere l' aspetto delle giovani cellule plasmatiche suddescritte (Fig. 3ª, *a*, *b*, *c*). E fra questa prima fase formativa e quella sopra notata vi erano altre gradazioni, come se ne vedevano pure nei punti diversi dello stesso preparato, fra il giovane tessuto connettivo e quello già divenuto fibroso. Importantissima osservazione questa per dimostrare come dagli elementi linfoidi del sangue possa aversi vera e reale neoformazione di tessuto. Ma oltre a queste particolarità di tessitura era notevole il fatto della dilatazione delle lacune plasmatiche, normalmente esistenti nel tessuto fibroso, da un grado minimo fino al ragguardevole allontanamento dei fasci fibrosi in guisa da restarvi uno spazio occupato da linfa che teneva in sospensione leucociti, e scarsi globuli rossi (Fig. 3ª-4ª, *e*, *e*). I piccoli vasi sanguigni non presentavano notevole alterazione, se ne eccettui una discreta ed alle volte abbondante infiltrazione di globuli bianchi nella parte più esterna delle loro pareti, estendentesi ancora al tessuto circostante, nel quale non di rado trovavansi accumuli di cellule linfoidi, di cui molte avevano acquistato i caratteri di cellule plasmatiche (Fig. 4ª, *a*). Non così pei vasi sanguigni più grossi: in molte arterie, più grandi, da mm. 0,10-0,24, si notava un ingrossamento dell' intima sprovvista di endotelio, ed anche infiltramento della membrana avventizia; le vene corrispondenti nel maggior numero trombotiche, e il trombo il più delle volte organizzato (Fig. 4ª, *b*), e nei vasi linfatici enorme dilatazione con distacco dell' endotelio, ingrossamento della parete per neoformato tessuto fibroso *c*, e quelle e questi col tessuto circostante infiltrato di cellule bianche del sangue *d*. Allato a queste trombosi venose trovavansi dei vasi capillari molto dilatati, costituiti da uno strato di endotelio e da una parete di tessuto fibroso più o meno grossa che passava gradatamente, senza limiti netti, nel tessuto connettivo circostante (Fig. 1ª, *b*).

Detto così di tal cordone fibroso che costituiva la più gran parte del peduncolo, debbo ora discorrere delle particolarità di tessitura dell'altra parte di questa sezione del tumore, e del resto della sua massa; e lo farò senza alcuna distinzione, giacchè, tranne di quello che or ora minutamente ho descritto, in tutto il resto non vi era difformità tale perchè io debba ora farne altro discernimento di parti. Invero, come più avanti dissi, era un tessuto bianco splendente, di consistenza lardacea, attraversato da strisce fibrose formanti come una rete, e sparso di noduli bianco-giallastri e più duri, del quale risultava formato in massima parte il tumore, ricoverto dalla pelle mutatasi nel modo descritto. E di tal tessuto, eseguite in vari punti sottilissime sezioni, e condizionate cogli stessi mezzi di coloritura, mi feci ad accuratamente osservarle. Parte predominante di esso era un tessuto connettivo areolare, scarso di fibre elastiche, e le di cui areole divenute molto grandi per allontanamento delle sue fibre operato dalla gran quantità di linfa infiltrata (Fig. 3ª-4ª, *e*, *e*). In gran numero vedevansi i capillari sanguigni di nuova formazione, che partivano da vasi più grossi rivestiti da una guaina connettivale con elementi bene spiccati, e che si collegavano mercè prolungamenti protoplasmatici della loro parete con altri simili delle giovani cellule connettive stellate fra loro riunite, e formanti una rete; o pure un cordone di cellule fusate, riunite a due a due, disposte parallelamente per loro lunghezza ed alternantisi, faceva capo alla parete dei capillari e andava a terminare coll' altro estremo nel circostante tessuto. Erano questi soli i due modi di nuova formazione vascolare, descritti ed ammessi da tutti gli Istologi anche più recenti. Tra queste fibre e questi vasi, notavasi un numero straordinario di globuli bianchi infiltrati nel tessuto, e molti di essi ingrossati e coi caratteri di cellule plasmatiche rotonde o angolose, e con prolungamenti anastomizzantisi. Ma dove essi si trovavano più abbondanti era attorno ai vasi sanguigni di maggior diametro, alle vene specialmente ed ai linfatici dilatati, attorno ai quali vi esistevano veri accumuli (Fig. 4ª, *d'*).

Dapertutto si vedevano arterie di varia grossezza con ipertrofia dell' intima che restringeva il lume loro a grado diverso (Fig. 1ª, *a*, *a'*); e accanto ad esse, vene dilatate, colle pareti ingrossate da neoformazione connettivale ed infiltrate da molti leucociti, e non di rado colla interna superficie priva dell'endotelio, o anche otturate da trombo più o meno recente, od in via di organizzazione. Ma ciò che maggiormente mi colpiva si era la enorme dilatazione dei linfatici fino a formare dei canali, le cui sezioni trasverse abbiamo veduto come boccucce contornate da tessuto più denso, dalle quali fluiva la linfa nel tumore fresco; ed ora nelle sottili sezioni, col microscopio, vedevansi queste pareti, variabili di spessore in ragion diretta del grado di loro dilatazione, formate da strati sovrapposti di tessuto fibroso (Fig. 1ª-4ª, *c*). L' endotelio mancava nei più dilatati, esisteva invece in quelli che lo erano meno, e potei vederlo in atto del suo distaccarsi in altri in cui la dilatazione era ad un grado medio.

L' osservazione dei tagli eseguiti nei noduli di varia grandezza che erano sparsi

nella massa del tumore confermò quanto avea veduto nell' esame fatto a fresco: dagli accumoli di elementi linfoidi, i quali gradatamente si trasformavano in cellule plasmatiche alla formazione del giovine connettivo dei noduli più piccoli, il quale poi diveniva il tessuto fibroso dei nodi più grandi; era possibile vedere nettamente tutte le fasi di passaggio.

I fatti osservati, in generale, nella massa del tumore, erano ancora più importanti nelle parti di esso vicine alla pelle che lo ricopriva, nei luoghi, cioè, dove avrebbe dovuto esistere il derma, e segnatamente in rispondenza delle parti divenute cornee. Il derma ingrossato, come dissi, nella parte dove la pelle conservava i suoi caratteri ed era rivestito di peli, veniva gradatamente assottigliandosi, fino a perdersi affatto dove l' ingrossamento dello strato epidermico la rendeva cornea, e poi ictiotica e tuberosa. Dopochè il tessuto del tumore si fu sgorgato della linfa che lo impregnava, e rimasto per qualche tempo nell' alcool a 36°, al disotto del guscio corneo molto indurito, faceva immediatamente seguito, attaccato alla sua interna superficie, un tessuto bianco e floscio, che si avvallava per le trazioni in seguito a spostamento del tumore stesso. In questo luogo appunto, nelle sezioni microscopiche, le lesioni vascolari suddescritte si vedevano molto più rilevanti: le arterie per l' ingrossamento dell' intima erano quasi obliterate (Fig. 1ª, *a*, *a'*); le vene in parte occluse da trombi organizzantisi (Fig. 4ª, *b*); i vasi linfatici, in maggior numero, enormemente dilatati fino a formare un vero tessuto cavernoso (Fig. 1ª, *cc*), e i capillari sanguigni essi pure ectasici in mezzo al tessuto connettivo (Fig. 1ª, *b*), pei quali scorreva il sangue portatovi da piccole arteriuzze esistenti in numero grandissimo, e provvedute di ben sviluppate membrane muscolari con fibro-cellule ipertrofiche, le quali con energiche contrazioni supplivano alla mancata funzione delle arterie più grosse. Anche qui i leucociti infiltrati erano in gran numero, ma più egualmente distribuiti in mezzo al tessuto.

Framezzo a queste parti così alterate notavansi dei fasci fibrosi appartenenti al tessuto del derma, ma così scostati gli uni dagli altri da giovane connettivo infiltrato di cellule linfoidi, che sparsi in mezzo a questo non potevano più che formare un tessuto lasso, molto diverso da quello proprio del derma (Fig. 1ª, *f*). Alquanto più fittamente disposti erano questi fasci fibrosi immediatamente al di sotto del corpo mucoso di Malpighi, ove formavano uno strato limitante *gg*, e attraversati da vasi sanguigni aventi struttura normale, i quali prolungavansi nelle papille dermiche. Queste erano molto sviluppate più in lunghezza che in grossezza, e si approfondavano nello strato Malpighiano fino quasi al limite dello strato corneo per mm. 0,5-0,7.

I vasi capillari sanguigni delle papille in generale erano piuttosto grossi fino a mm. 0,010 (Fig. 5ª, *a*); il tessuto di esse discretamente infiltrato di globuli bianchi, molti dei quali arrivati alla superficie delle cellule del reticolo Malpighiano, ivi fermavansi, e per le loro varie e progressive modificazioni di struttura posso in breve dire, che il nucleo loro s' ingrossava e vedevasi circondato da una zona

chiara trasparentissima, nella quale in seguito appariva una sostanza pochissimo rifrangente per minutissimi granuli, che potevansi scoprire a forti ingrandimenti con obbiettivo ad immersione (X di Reichert). Questa sostanza di più in più aumentando, i suoi granuli s' ingrossavano, e il nucleo, dapprima omogeneo e fortemente colorabile, diveniva anche esso granuloso e provvisto di due o più nucleoli. A questo punto i globuli bianchi aveano già acquistato i caratteri di giovani cellule epiteliali, e differivano da quelle dello strato più profondo del reticolo Malpighiano pel loro protoplasma più trasparente e non provvisto ancora di dentature, e pel nucleo più piccolo e più colorato. A poco a poco spostavano in fuori le cellule più profonde di Malpighi, il protoplasma diveniva più denso ed emetteva prolungamenti, mercè i quali si mettevano in diretto rapporto con quelle, e più saldamente si collegavano col connettivo del derma. I globuli bianchi giunti a contatto colle cellule più profonde del reticolo spesso andavano oltre, penetrando fino al primo e secondo strato, ed ivi fra due o tre cellule discostate si fermavano e compivano le fasi di progressiva organizzazione loro sopraddescritta (Fig. 5ª, *cc*). Questi i fatti dapertutto osservati, e nessuna modificazione nel protoplasma o nel nucleo delle cellule del corpo mucoso, le quali aveano già acquistato i caratteri definitivi di cellule epiteliali, in guisa tale da non potersi ammettere che alla divisione e moltiplicazione loro, fosse dovuto l' ingrossamento della epidermide. Molto di rado vidi degli elementi con due nuclei, e per lo più erano i globuli bianchi nel principio di loro trasformazione in cellule epiteliali; rarissimamente ciò ebbi ad osservare in una fase più inoltrata di loro organizzazione.

In molti punti del tessuto sottostante, che rispondevano alle parti più ingrossate e tuberose dell' epidermide, si osservavano delle papille epidermiche prolungate in esso per mm. 0,8-1,05, e nelle sezioni longitudinali, lateralmente ed all' apice loro, nel limite col connettivo, vedevansi le suddescritte fasi di passaggio dei globuli bianchi in cellule epiteliali. Di queste papille ve ne erano di molto grosse, che misuravano in sezione trasversa mm. 0,10-0,20 (Fig. 1ª, *pp*); e in alcune le cellule più interne, concentricamente disposte e corneificate, offrivano l' apparenza dei globi epidermici del cancro epiteliale, in altre esisteva un vuoto centrale pel disfacimento o allontanamento di dette masse corneificate.

Un tumore simile, del peso di 13 libbre, fu osservato da *Koehne* sul petto di un cavallo (1). I caratteri anatomici macroscopici non differivano da questi che ho descritto nel fibroma elefantiaco, tranne la modificazione della pelle, la quale nel caso di *Koehne* si mostrava qua e là ulcerata. Il *Recklingausen* ne fece l'esame microscopico, e fra tutte le altre particolarità notò le pareti vascolari ingrossate, ed alcuni vasi completamente occlusi. Il *Koehne* credè che il tumore da lui osservato non si sia sviluppato per irritazione locale, bensì per discrasia; e ciò perchè

(1) Magaz. f. d. ges. Thierhlk. 1862, pag. 346.

il cavallo convenientemente alimentato non si nutriva, che il tumore asportato si riprodusse, e tumefazioni della stessa natura meno sviluppate esistevano su altre parti del corpo.

PATOGENESI

I fatti più salienti, i quali ebbero a notarsi durante lo sviluppo del tumore che forma argomento al mio discorso, furono: il suo lentissimo accrescimento nello spazio di 12 anni, il modo relativamente rapido con cui raggiunse nei due anni consecutivi quell' enorme peso e volume, e la particolare modificazione della pelle che lo ricopriva; modificazione incominciata ad apparire nella seconda fase di accrescimento del tumore e con esso progredita fino a divenire ictiotica e tuberosa. Questi fatti trovarono un esatto riscontro in quelli osservati anatomicamente, e già descritti: cioè, l'alterazione graduata della pelle dal peduncolo all'apice del tumore, la struttura di questo, parte fibrosa, parte di tessuto connettivo lasso infiltrato fortemente di linfa, l' ingrossamento dell' intima delle arterie pel quale molte si trovarono quasi occluse, la trombosi delle vene, la dilatazione dei vasi linfatici e delle vene rimaste pervie, non che di molti capillari sanguigni e degli interstizi linfatici, la nuova formazione vascolare e la rilevante migrazione dei globuli bianchi. Ora proverò a collegare i fatti anatomici osservati, e riferirli geneticamente alle diverse fasi dello sviluppo del tumore. Il quale fin dalla sua prima origine si sviluppò come semplice fibroma, di che ne fa fede il tessuto tendineo, dal quale è costituito in gran parte il suo peduncolo, e lo stroma fibroso della enorme massa del tumore; come tale non potea aumentare che lentamente, e così difatti avvenne pel lungo elasso di dodici anni, quando ebbe principio il suo grande sviluppo. La rapidità di questo, che, se si fosse trattato di un tumore maligno, poteva trovare la sua ragione nella potenza formativa dei suoi elementi cellulari, qui invece fu dovuta in principio all' infiltrazione linfatica di tutta la massa fibrosa del tumore, e poi alla nuova formazione del tessuto connettivo che a mano a mano diveniva fibroso. Dell' edema dunque, che macroscopicamente rappresenta il fatto principale, dovevasi riconoscere l' origine, la quale si trova in ultima analisi nell' ipertrofia dell' intima delle arterie, principale momento etiologico della infiltrazione linfatica. Da essa ipertrofia, invero, ne venne il rallentamento circolatorio, la stasi, l' abbondanza del trasudato, il trombo venoso; poi la dilatazione dei linfatici, la nuova formazione di piccoli vasi arteriosi e dilatazione dei capillari, mentre progrediva l' alterazione dell' intima delle arterie fino alla loro totale obliterazione. Ho detto l' ipertrofia dell' intima principale momento etiologico, non unico, poichè non saprei escludere come causa concomitante della stasi venosa e linfatica l' ostacolo che la pressione, esercitata su questi vasi dal tessuto fibroso del peduncolo, e cresciuta in seguito per la trazione fatta dal tumore divenuto più pesante, ha dovuto

opporre al libero deflusso della linfa e del sangue venoso. Non parlo di possibili alterazioni nelle glandole linfatiche della regione più vicina al luogo dove erasi formato il tumore, perchè da una accurata anamnesi non risulta che vi siano state malattie locali del sistema linfatico, e perchè mi fu assicurato che dopo l'asportazione del tumore non avvennero altri fatti locali, e la guarigione della lesione di continuo si fece regolarmente e presto.

È da ricercare ora donde incominciò la lesione delle arterie, e da che causata. Alla prima domanda la risposta è facile: che avendo trovato obliterate le arterie delle parti più vicine alla periferia del tumore e propriamente in rispondenza della pelle, più ingrossata e l'ipertrofia dell' intima gradatamente diminuita verso la parte più centrale di esso, è in quelle certamente che la lesione ha dovuto primitivamente manifestarsi. Non posso colla medesima facilità indicare la vera causa; e solo mi è lecito ammettere come probabile che traumi, la cui azione era facile su questa parte sporgente alla superficie del corpo, abbiano potuto determinare una forte, e anche ripetuta irritazione, per cui ne seguirono fatti infiammatori che si propagarono anche all' intima delle arterie più periferiche. Potrebbe forse pur anco ammettersi la diffusione del processo formativo che dal tessuto del tumore siasi fatta anche alle pareti arteriose; ma a vero dire questo fatto, che devesi ammettere avvenuto secondariamente nelle arterie delle parti più centrali della massa del tumore, non spiegherebbe la rapidità della seconda fase di accrescimento, che secondo io credo ha dovuto avere origine da tale alterazione vascolare.

La neoformazione connettivale, coll' osservazione ripetuta nelle diverse parti del tumore, ho potuto seguitarla nelle diverse fasi, e vedere che indubbiamente essa deriva da metamorfosi graduata degli elementi linfoidi in cellule plasmatiche e poi connettive, come pure la neoformazione vascolare, e l' organizzazione del trombo. Quanta parte vi avessero avuta gli elementi preesistenti del tumore, e le cellule endoteliche dei vasi non ho potuto constatare, non essendomi avvenuto di vedere tali elementi anatomici in proliferazione.

Anche l' ingrossamento considerevole della pelle, dovuto ad abbondante neoformazione di cellule epiteliali, sono stato costretto ripeterlo da trasformazione dei globuli bianchi per diretto adattamento: 1° perchè li osservai spessissimo ora appiccicati alle cellule dello strato più profondo del reticolo Malpighiano, ora penetrati fra esse e in via di progressiva organizzazione, e 2° perchè nessun fatto di divisione mi fu possibile di vedere nelle cellule del reticolo per potere ad esso attribuire la nuova formazione patologica dell' epidermide, e neppure alcuna delle forme cariocinetiche. Debbo però sulla mancanza di tali figure notare, che quando a me fu consegnato il tumore erano passate parecchie ore dal momento della sua asportazione. Ma se la cariocinesi non potevasi in tal caso vedere, non si può negare che molte cellule avrebbero dovuto mostrarsi in atto di divisione.

Questo modo genetico delle cellule epiteliali da metamorfosi di elementi che

provengono dal foglietto medio della blastodermica, e da me accettato, spintovi dalla eloquenza dei fatti osservati, fu ammesso dai più illustri patologi quali il Virchow, l' Ercolani, il Rindfleisch, il Klebs, il Ranvier, per citare i principali, e negato da alcuni non meno valenti quali il Thiersch, il Waldeyer e molti altri. Però non è a tacersi che dei primi molti non hanno negato la possibile proliferazione delle cellule epiteliali, anzi l' hanno ammessa come compagna alla trasformazione degli elementi connettivi o dei globuli bianchi in cellule epiteliali. Il Rindfleisch infatti dice: (1) „ Io ho sempre raccomandato di non essere esclusivi in „ questa quistione della origine dell' epitelio, che proviene parte dal connettivo „ parte da proliferazione epiteliale „ ; e il Tommasi Crudeli, a proposito del Carcinoma Epiteliale, scrive: „ Tutto conduce a credere però, che la invasione della „ massa epiteliale atipica non cresca soltanto in ragione della moltiplicazione degli „ elementi epiteliali delle prime formazioni, ma anche in ragione dell' *adattamento* „ subíto da elementi cellulari di altra natura, e specialmente dalle cellule bianche „ del sangue, infiltratesi nei tessuti nei quali il processo patologico ha sede (2) „. Dopo sì recise affermazioni di due illustri e spregiudicati osservatori, non so con quanta ragione rigettare si possano come inutili, e peggio ancora fantastiche, le conclusioni di coloro che ammettono tale origine dell' epitelio, considerandole come delitti di lesa maestà alla teoria embriogenetica, da critici i quali, legati dal principio che gli elementi dei tre foglietti della blastodermica non possono trasformarsi l' uno nell' altro, ripugnano da qualunque fatto che contraddica per l' origine dei tessuti patologici, alla genesi degli stessi tessuti nella vita embrionale. Per me il vero valore di ogni teoria sta nei fatti; e questi debbono osservarsi con freddezza e senza pregiudizio, pur rispettando quanto venne da altri veduto, e specialmente da quelli che in tal modo osservando e con metodi precisi e rigorosi di esperimento, hanno potuto e saputo stabilire definitivamente le più fondamentali leggi della fisiologia normale e patologica. Non starò quindi a criticare le opinioni emesse dai vari osservatori, e considerare il valore dei fatti riportati in appoggio: non è della natura di questo mio scritto, nè vi sono da alcuno chiamato. Per debito di riconoscenza al mio carissimo maestro, l' Ercolani, voglio qui solo far notare il poco valore dell' obbiezione mossagli da Griffini (3) relativamente all' origine dell' epitelio del cancroide dai corpuscoli del connettivo, che Quegli ammise fin dal 1864 in un suo dottissimo lavoro sulla metamorfosi dei tessuti (4). L' Ercolani, dopo aver detto delle metamorfosi, con cui le cellule connettive divenivano epiteliali, adduceva anche come prova il passaggio senza limite dall' epitelio al connettivo, mostrato dai graduati mutamenti delle cellule. Il Griffini, ha creduto

(1) Histologie Pathologique. Paris, 1873.

(2) Istituzioni di Anatomia Patologica. Torino, 1884.

(3) Contribuzione alla Patologia del Tessuto Epitelico pavimentoso stratificato. *Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle.* Anno VII, Vol. 13.

(4) Atti dell' Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna. Serie II, Tomo 4.

di poter annullare questa conclusione, riportando di aver egli osservato in un caso di epitelioma l'esistenza di vasi capillari immediatamente posti sulla superficie dei zaffi epiteliali, fatto questo che contraddice, a suo modo di vedere, a qualunque possibilità che il tessuto epiteliale vada a *sfumare* nel connettivo circostante. Io pure osservai nei condilomi lo stesso fatto, ma non vedo come da esso, per induzione, si possa così recisamente negare alcun valore ad una prova di fatto, ed addotta dall' Ercolani. Invero il Griffini, che ebbe la fortuna di injettare il suo epitelioma, poichè era stato nell' alcool, e vedere la bella rete vascolare che rivestiva ciascun zaffo epitelico, avrebbe dovuto riconoscere il nessun valore della sua obbiezione, imperocchè la continuazione diretta dell' epitelio nel connettivo poteva benissimo esistere fra le maglie di quella rete. Ed io ora ho voluto ripetere l' osservazione fatta dall' Ercolani nello stesso cancroide del pene di un cavallo, che si conserva nel nostro Museo, e ho trovato esattamente quanto da Lui fu descritto e disegnato.

Arrivato a questo punto, e ritenendo per avventura insufficiente questo solo caso di nuova formazione epidermoidale, per poter affermare la derivazione delle cellule epiteliali da diretta trasformazione delle cellule bianche del sangue, credetti necessario di portare le mie osservazioni anche su di altre produzioni epiteliali; ed ho prescelto fra queste i condilomi che, per infezione venerea, si formano negli organi genitali degli individui della specie umana; appunto perchè speravo di vedere, pel loro rapido sviluppo, in modo più chiaro, se e come avveniva la suddetta metamorfosi dei globuli bianchi, e se e come proliferavano le cellule epiteliali già formate. Vidi inoltre la necessità di procedere ad alcuni esperimenti raschiando l' epitelio dalle cornee delle rane, ed asportando pezzi di pelle dalla coda e dal dorso dei tritoni. Esporrò or ora brevemente i risultati ottenuti dalle molteplici osservazioni che potei fare, grazie alla cortesia dell' egregio Dott. Pierleone Tommasoli, il quale non solo mi fornì abbondante materiale raccolto nella Clinica Dermo-sifilopatica, ma ebbe ancora la cura di conservare i condilomi appena asportati, in liquidi opportuni per potere osservare la cariocinesi; come pure i risultati degli esperimenti, limitandomi di accennare per ciascun fatto osservato da me, quanto venne veduto da altri osservatori le cui Memorie ho potuto consultare.

ORIGINE DELL' EPITELIO DEI CONDILOMI

Non è mio intendimento di dare qui una dettagliata e minuta descrizione dei papillomi mucosi, conosciuti volgarmente col nome di *condilomi* e distinti in *piatti*, *a cavolfiore* e *acuminati*, chè, so bene, di essi se ne è scritto da molti; ma essendomi, come innanzi ho detto, occupato di tali osservazioni principalmente, e solo per studiare l' origine dell' epitelio, è di questa che ora dirò brevemente. E

prima di tutto mi conviene di ritenere la suddetta distinzione, avuto riguardo al modo più o meno rapido di accrescimento, avendo tal fatto molta importanza relativa allo scopo delle mie attuali osservazioni: voglio dire che in tal rapidità di sviluppo io mi proposi di trovare l'origine delle cellule epiteliali.

I condilomi, appena asportati, furono messi in un liquido composto di soluzione satura di acido picrico ed acqua distillata in parti eguali, ed aggiuntovi del solfato di soda, 4 parti sopra 100, e ciò allo scopo di fissare gli elementi anatomici, ancora vivi, onde poter vedere le figure cariocinetiche che tanti osservatori affermano trovarsi negli elementi epiteliali di queste produzioni morbose. Da questo liquido tolti e messi nell'alcool debole e poi nell'assoluto, quando ebbero acquistato la necessaria durezza, ne ottenni delle sezioni sottilissime, e convenientemente colorate specialmente col boro-picro carminio, o coll'eosina ematossilica, potei osservare quanto è disegnato nelle figure 6ª-9ª. Nelle due prime, che sono ritratte da sezioni longitudinali di un condiloma piatto, si vedono nel connettivo fibrillare del derma molti elementi migranti, ossia *globuli bianchi, c, c*, di varia forma, che a mano a mano si avvicinano al limite interno dell'epidermide. Qui arrivati penetrano e si adagiano fra le cellule epiteliali del primo strato, o pure si insinuano e procedono oltre fra le cellule dei seguenti strati, e in punti diversi si fermano. Allora si vede attorno al globulo bianco, ora formato da un nucleo di sostanza omogenea fortemente colorata, una zona perfettamente chiara e trasparente (Fig. 6ª, *d*). Il nucleo s'ingrossa e rispettivamente la zona chiara s'ingrandisce; e mentre in questa appare una sostanza finamente granulosa, in quello si vedono dei granuli più fortemente colorati, e poi veri nucleoli, *e*, intanto che la sostanza intergranulare va facendosi meno colorabile fino a comparire chiara, e così si fa nettamente distinta la parte colorabile dalla non colorabile del nucleo, come nelle cellule epiteliali adulte. La sostanza granosa, apparsa nello spazio trasparente perinucleare va sempreppiù facendosi densa fino a che acquista il grado di rifrangenza delle altre cellule epiteliali, ed emette quei prolungamenti protoplasmatici, coi quali si attacca alle cellule vicine. Mentre l'accrescimento e le dette metamorfosi avvengono nei globuli bianchi, le cellule epiteliali che limitano lo spazio da essi occupato vengono allontanate senza apprezzabili mutamenti della loro forma. Ma i globuli bianchi migrati si fermano ancora di contro la superficie interna delle cellule dello strato limite dell'epitelio, ed ivi, come ho detto avvenire nella pelle ingrossata del tumore elefantiaco, a grado a grado si trasformano per adattamento diretto (*infezione epitelica*) in cellule malpighiane (Fig. 7ª, *e*, *e*).

Gli stessi fatti osservai nei condilomi a cavolfiore, e negli acuminati; ma, specialmente in questi ultimi, il numero delle cellule migranti nel derma era di molto accresciuto, come pure di quelle che s'insinuavano fra le cellule epiteliali. Ciò che di notevole mi occorse di vedere si furono le forme diverse assunte dalle cellule migranti nell'atto in cui esse traversano gli spazi esistenti fra i lati delle cel-

lule malpighiane allungate dello strato più profondo; alle quali forme mi è sembrato potersi ridurre le quattro osservate dal Lott, e da lui descritte come forme singole di cellule, aventi un diverso significato anatomico. Nella figura 8 ho fatto rappresentare un punto in cui le cellule migranti si trovano già insinuate negli spazi intercellulari, che per tal passaggio sono divenuti quasi conici, colla base in basso e coll' apice occupato dalle dette cellule compresse ed allungate, *c*. La parte protoplasmatica esterna delle cellule malpighiane, che limita lo spazio intercellulare, è qui evidentemente distesa, e riconoscibile perchè anche colorata in lieve grado dal carminio; in guisa tale che appaiono come tante cellule coniche alternate con quelle di Malpighi let. *e* che credo simili alle *Füssplatte* di Lott. La forma conica di questi spazi intercellulari parmi potersi attribuire alla minore resistenza laterale nella parte più interna dello strato profondo delle cellule malpighiane, e qui perciò esiste la base del cono vuoto. La forma conica o allungata delle cellule migranti indicata dal Biesadecki, fu dal Griffini attribuita a mere apparenze date dall' opera delle soluzioni di acido cromico, da colui adoperate per l' indurimento dei pezzi, e cioè per condensamento della sostanza cellulare la quale in tal caso si colora diffusamente. Nei miei preparati il fatto ora menzionato è molto evidente, e le cellule migranti interposte, che appariscono come nuclei allungati, sono chiaramente visibili e ben colorate per non doverle ritenere come un fatto artificiale. E che questa mia affermazione sia vera lo dimostra l'altra figura 9ª, presa da una sezione trasversa di papilla epidermica, nella quale chiaramente si vedono negli spazi intercellulari le cellule migranti appiattite, riconoscibili per i loro caratteri suddescritti, *c*. E oltre alle cellule a piede del Lott, vidi ancora le cellule clavate, e di altre forme, quali si vedono disegnate nella figura 10ª, che dipendono dalla configurazione presa dagli elementi migranti pel grado diverso di dilatazione dello spazio intercellulare. Tutte queste forme non le vidi mai nei condilomi che, dopo asportati, vennero tenuti qualche tempo nell' acqua, e si tardò a metterli nella soluzione d' acido picrico. A queste e a quelle io non posso attribuire l' importanza assegnata loro dal *Lott*, di cellule formatrici dell' epitelio per distacco e consecutiva trasformazione della loro parte superiore; ma debbo dall' altra parte notare l' esattezza dell' osservazione da lui fatta di tale distacco, che io adesso chiamo *passaggio* di cellula migrante, e l' errore di ritenere come parte integrante di tali cellule formatrici ciò che è dovuto alla semplice distensione della parte periferica del protoplasma modificato delle cellule malpighiane.

Allato a questa migrazione e trasformazione di cellule, vidi ancora la divisione nucleare di alcune cellule malpighiane poste nei primi strati interni, (Fig. 7ª, *d*); e notai inoltre forme diverse che si mostravano nella sostanza colorabile dei nuclei, ora di fili raggiati convergenti in un nucleolo *e*, ora più nucleoli di grandezza varia, ora di molteplici e finissimi granuli; ma non mi riuscì di scoprire le figure cariocinetiche che il *Fleming* ammette in tutte le cellule epiteliali proliferanti, e nemmeno facendo uso dell' ematossilina, colla quale potei benissimo vederle nelle

cellule epidermiche delle *larve di tritone.* La divisione nucleare la vidi seguita da quella di tutta la sostanza della cellula, e spesso riconobbi in questa un elemento epiteliale di nuova e recente formazione. Il numero però di tali cellule in divisione, era molto scarso, e mi occorse di esaminare intere sezioni senza poterne riscontrare alcuna.

Le moltissime e ripetute osservazioni fatte nei preparati microscopici di condilomi mi confermarono nella prima opinione, formatami collo studio della pelle ictiotica; e cioè che, senza escludere il possibile concorso delle cellule epiteliali alla neoformazione di altre, era da ammettersi come principale fattore di questa la trasformazione per diretto adattamento delle cellule migranti, che, secondo ogni credere, non sono altro che globuli bianchi del sangue. E dico principale fattore, perchè dove la neoformazione epiteliale procede piuttosto lentamente non si trova mai divisione nucleare, e tanto meno cellulare; la si trova invece nei neoplasmi epiteliali di rapido sviluppo, e qui rimane il dubbio se esse cellule proliferanti non siano che cellule migratrici non ancora del tutto differenziate, o da poco trasformate in cellule epiteliali. Insomma ciò mi farebbe a buon dritto sospettare che la cellula epiteliale, raggiunta una data fase della sua vita, non sia più capace di riprendere caratteri embrionali, e, dividendosi, dare origine a nuove cellule. Che se qualche volta occorre di vedere, come di frequente nei condilomi, una particolare deformazione del nucleo, e ad essa seguirne la sua divisione, questi fatti avvengono nel cavo esistente in mezzo al protoplasma modificato degli elementi epiteliali, e la divisione e suddivisione nucleare più che una fase progressiva della cellula, si può dire il principio della fine di sua esistenza.

Non debbo qui lasciar di notare un pregievolissimo lavoro di *Pagenstecher* (1) nel quale, confermando quanto era stato osservato dal *Biesadecki*, dimostrò chiaramente che nelle malattie croniche della pelle e nel cancro epiteliale l' origine delle cellule epiteliche è dagli elementi migrati che in esse si trasformano. La descrizione che egli fa delle fasi progressive metamorfiche delle cellule migrate in epiteliali, concorda con quanto io or ora ho scritto sullo stesso proposito.

ESPERIMENTI

I° Asportazione di pezzi di pelle dalla coda dei tritoni adulti.

Fin dalla scorsa estate, facendo alcuni esperimenti sui tritoni, vidi non senza sorpresa che, nelle ferite con asportazione di sostanza, la pelle si rigenerava con una rapidità straordinaria, e a capo di 4 o 5 giorni non si sarebbe potuto, senza preven-

(1) Ueber die Entwickelung der Epithelzellen bei chronischen Hautkrankheiten und dem Epithelialcarcinom. *Sitzungsbericht der Kas. Akadem. der Wissenschaften. LVII Band. Zweite Abtheilung.*

zione, riconoscere la parte ferita dalle circostanti sane. Questo fatto, ripetutamente osservato, m' indusse a studiarlo sperimentalmente, per vedere l' origine della nuova pelle, e il modo di sua formazione. Prescelsi come luogo di esperimento la coda di questi preziosi animali, appunto perchè per l' osservazione anatomico-microscopica poteva asportarne quel pezzo di essa più interessante pel mio studio, senza sacrificare l' animale. Adunque, con ben affilato coltellino, in una delle due superficie laterali della coda di parecchi tritoni, praticavo un taglio parallelo a detta superficie poco profondo, ma che arrivava fino agli strati muscolari sottocutanei, ed asportavo così un pezzo di pelle, grande di ordinario da 5 a 8 millimetri quadrati, e con essa ancora parte di tessuto sottostante. Decorso un tempo vario dalle praticate ferite, con un colpo di forbice troncavo il pezzo di coda in cui esisteva la piaga, operando in modo che, staccata dal resto, cadesse in un vaso contenente ora del liquido di Kleinenberg, ora di quello del Müller; e da questi poi, dopo 24 ore di dimora, li passavo nell' alcool, colle cautele proprie di tal metodo d' indurimento dei pezzetti anatomici. Dopo che essi aveano acquistato il necessario grado di durezza per poter fare dei tagli sottili, questi eseguiti, li coloravo ora col carminio picro-borico, ora coll' ematossilina, ed attentamente osservandoli, ecco quanto mi venne fatto di vedere.

Dopo 24 ore dalla operazione, nei tagli perpendicolari alla superficie della ferita si vedeva (Fig. 11ª) un suolo di giovani elementi cellulari formato da 3-4 strati, di cui il più superficiale, coperto da uno strato di sostanza gialliccia consistente e alquanto granulosa, avea i nuclei appiattiti e atrofici, appiattiti e ovoidi erano anche quelli degli strati medi, e rotondi e non con molta regolarità disposti quelli dello strato profondo, in parte soprastanti alle fibre muscolari in vario senso tagliate, in parte in diretta continuazione con simili elementi, in gran quantità infiltrati nel connettivo interposto ai diversi muscoli della coda, ed in minor numero in quello che circondava i fasci e le fibre muscolari (let. *b*). Gli elementi del tessuto connettivo intermuscolare avevano il nucleo più grosso di quanto normalmente si osserva, granoso e qualche volta con filamenti di varia grossezza e variamente disposti. Erano queste apparenze dovute certamente al movimento della sostanza colorabile nucleare determinato dal processo irritativo: era la *cariocinesi* nel suo più stretto significato; ma non potei vedere le figure progressive che conducono alla divisione cellulare, e che oggi per un certo fanatismo di moda si vogliono trovare dapertutto, e durerà così per un certo tempo, finchè una goccia di acqua sopra tanto entusiasmo non farà guardare le cose nello effettivo loro essere, e nelle loro vere cagioni; ed allora vedrassi assegnare forse alla cariocinesi la sua reale importanza, come fu per la cellula gigante del tubercolo. I vasi venosi e capillari *vv*, dilatati, erano pieni di sangue ricco di globuli bianchi, e molti di questi che manifestamente apparivano sortiti dai vasi, infiltravano il connettivo, e dalle loro diversissime forme si rilevava essere essi avviati in gran numero per arrivare a disporsi in strati protettori della superficie del taglio. Nella

stessa figura, a sinistra, si vede l' epidermide del bordo della ferita *e*, distaccata e sollevata dal sottoposto tessuto, rappresentato da una grossa glandola cutanea *g*, di cui, come si sa, un grandissimo numero esiste nella pelle di questi animali. Dal lato di questa glandola rivolto verso la ferita, ed in rispondenza del limite del bordo della epidermide, si trovano gli elementi migrati, i quali, in molto maggior numero che nel resto della superficie e modificati in guisa da somigliare assai alle cellule dell' epidermide *d*, costituiscono un zaffo, in sezione, di forma triangolare, che colla base in alto in diretta continuazione cogli strati superficiali, si approfonda coll' apice nel tessuto sottoposto. Le cellule più superficiali della base di esso cono e più dal lato che guarda o tocca l' epidermide, poichè il distacco di essa è in questo preparato forse accidentale, davano a vedere i caratteri propri delle cellule epidermiche; e ciò potrebbe far credere che desse provenissero direttamente da proliferazione delle cellule del bordo dell'epidermide. Ma non è così, perchè in tal caso la divisione delle cellule di questa dovrebbe essere attivissima, in modo da ammettere che gli strati cellulari che ricovrono la superficie della ferita avessero tale provenienza, e inoltre il bordo di essa ingrossato, il che non è, come la figura mostra; e debbo di più dire che, raschiando il bordo di detta epidermide, molto di rado si trovavano cellule con due nuclei o con nucleo in via di scissione. Fatti questi i quali tutti contraddicono alla possibile opinione che le giovani cellule, che nel breve spazio di 24 ore si sono disposte in più strati per ricovrire i tessuti messi allo scoperto per la ferita praticata, e che gradatamente vanno acquistando i caratteri di cellule epidermiche, possano avere avuto origine da proliferazione delle cellule del bordo della pelle. Invece dall' esistenza loro chiaramente si rileva come i globuli bianchi del sangue, primi arrivati sulla superficie del taglio con essudato fibrinoso, per la coagulazione di questo formatosi quello strato gialliccio e consistente, in esso siano rimasti impigliati ed atrofizzati, formando così un rivestimento abbastanza solido per proteggere gli altri che, continuamente arrivando, vi si adagiassero contro, e fuori il contatto degli agenti esteriori, in opportune condizioni nutritive, potessero compiere le successive fasi di organizzazione progressiva fino ad acquistare i caratteri di vere cellule epidermiche, che in molti strati disposte riproducono la epidermide come nello stato normale. E ciò si vede manifestamente nella Fig. 12ª *a* che mostra, come l' altra, una sezione perpendicolare di parte della superficie ferita e della pelle circostante, 4 giorni dopo la praticata asportazione; ed inoltre si vede in essa moltissimo accresciuto il numero delle cellule migranti, destinate a trasformarsi quali in elementi epidermici, quali in cellule connettivali e vaso-formative, in fibre muscolari ecc. E se ora si vuole sapere il significato di quell' ammasso triangolare esistente al disotto del bordo della pelle, e formato in gran parte da cellule epidermiche, non esiterò a rispondere che gli elementi migranti, ivi arrivati, trovarono le condizioni opportune per la loro pronta trasformazione in cellule epiteliche; sono, cioè, divenute tali per diretto adattamento, e mostrano in modo chiaro la realtà della così detta *infezione*

epitelica. La stessa spiegazione dell'origine delle cellule epiteliche, che si dispongono a strati sì da formare quel cercine epidermico al disotto del bordo dei pezzi di pelle, che a scopo terapeutico vengono trapiantati sulle superficie suppuranti, fu data dal prof. Amabile, e da altri ritenuta poco meno che un volo di fantasia. La stessa sorte toccherà certamente a queste mie osservazioni, e ben lo prevedo; ma non per questo stimo di dovermi astenere dal pubblicare i fatti osservati, tanto più che essi servono a confermare l'interpretazione data dall'Amabile, e fanno intendere meglio la relativamente rapida formazione della epidermide alla superficie del tessuto di granulazione, e del suddetto cercine, che non si spiegherebbe collo scivolamento e infiltrazione delle cellule giovani originatesi da proliferazione delle cellule epidermiche. In aiuto di questa ultima interpretazione è venuta la scoperta della *cariocinesi*, che da sola basta a dimostrare tutti i fatti di neoformazione fisiologica e patologica. Ammesso il principio, per me falso, che alla comparsa di una prima figura cariocinetica, il più delle volte molto indeterminata, ne debba di necessità seguire la divisione della cellula; si vegga o non si vegga questa divisione, devesi ammettere come avvenuta, perchè negli animali inferiori ad una prima figura del così detto *gomitolo*, si sono vedute seguire le altre sino alla divisione del nucleo. Altro che ritornare ai felici tempi della libera formazione; di questo passo ci si vuol ricondurre alla *beata* epoca del dommatismo!.... Ma vi sono realmente queste figure cariocinetiche tali e quali ce le ha indicate il *Fleming* nella pelle dell'uomo e del coniglio, e tutte e sicuramente conducenti alla divisione cellulare? Voglio credere che sì, e debbo anche ritenere per vera la confessione dello stesso *Fleming*, che non ha potuto trovarla nella pelle dei grossi mammiferi; ma dovevasi trovare, e la trovò nel grifo del majale; e, fatto notevole, non la vide uniformemente in tutti i punti della pelle di questa regione, ma qua e là localizzata; e questa osservazione gli bastò, come scrive in un suo recentissimo lavoro, (1) per spiegare gl'insuccessi avuti nello studio della pelle dei mammiferi, non essendosi mai incontrato coi suoi numerosissimi tagli, nei punti ove tale cariocinesi esisteva. Quanti e quali commenti potrebbonsi fare a tal modo di ragionare li lascio pensare agli altri, chè per me credo miglior partito quello di osservare bene i fatti e di essi soli darne la più plausibile spiegazione, ed a preferirsi all'altro che da un solo fatto osservato, o da un esperimento mal riuscito si debba a tutt'i conti trarne le più speciose dottrine generali.

2° Raschiamento dell'epitelio corneale nelle Rane.

I risultati delle antecedenti esperienze, opposti a quelli ottenuti da altri sperimentatori, m'indussero a tentarne altre col raschiare l'epitelio della cornea delle

(1) Zur Kenntniss der Regeneration der Epidermis beim Säugethiere — Arch. fur Mikr. Anat. 23 Band Zweites Heft. 1884.

Rane; giacchè pensai, che in tal modo poteva io venire in chiaro nell'attuale questione di cui mi era proposta una plausibile soluzione, appunto perchè la trasparenza di questa parte dell' occhio mi avrebbe permesso di osservare direttamente quanto avveniva dopo l' esperimento, senza bisogno di speciali mezzi di preparazione. Premetto che tale studio sperimentale fu già fatto da Arnold, Eberth, Wandsworth, Hoffmann, Heiberg, Griffini ecc.; e tranne dell'Arnold, che ammise la libera formazione delle cellule nella riproduzione dell'epitelio raschiato, gli altri tutti, chi in un modo chi in un altro, videro derivare l' origine del nuovo epitelio dalle cellule epiteliali preesistenti. Le diverse opinioni dei summentovati osservatori si trovano compendiate nel già citato lavoro del Griffini.

Nel modo di sperimentare non mi scostai da quello seguito da quest' ultimo, tranne qualche piccola modificazione per particolari scopi, come appresso dirò. Raschiai dunque l' epitelio con un piccolo coltellino fino a che avvertiva un rumore particolare dato dal soffregamento del tagliente sulla membrana elastica anteriore della cornea, e poscia nettai dolcemente la superficie di questa con un morbido pennellino di vajo. Decorso un tempo più o meno lungo dalla eseguita operazione, ammazzai tutte le rane così operate; e staccate sollecitamente le cornee, le ponevo nella soluzione allungata di acido picrico addizionata di solfato di soda, dopo 24 ore le passavo nell' alcool a 36° e poscia, colorate col *bruno Bismarck*, le osservavo nella glicerina. Questo metodo di trattamento e di coloritura mi giovò molto per lo studio esatto delle modificazioni avvenute nell'epitelio corneale, quantunque per vedere i preparati più nettamente fu necessario lasciarli immersi per 4-6 giorni nella glicerina con acido formico, onde si fossero scaricati dell' eccesso della sostanza colorante.

Dopo 12 ore dall' operato raschiamento, alla superficie delle cornee non si notava rilevante modificazione nelle cellule dell' epitelio rimasto; quelle poste nel bordo presentavansi alquanto alterate, col nucleo atrofico, e il protoplasma più granuloso. Nella zona periferica della cornea, al disotto del primo strato più superficiale appena visibile, l' epitelio era infiltrato di cellule semoventi con uno, due, o quattro nuclei, le quali stavano in uno spazio intercellulare più ampio di quanto richiedesse la loro mole, senza che la forma delle cellule preesistenti fosse menomamente alterata, ma chiaro appariva essere state queste allontanate per far posto a quelle (Fig. 13ª, *a*). Le cellule semoventi erano formate da protoplasma piuttosto abbondante, dotato di debole refrangenza, ed in esso i nuclei disposti senza alcun ordine, ora, cioè, vicini e addossati l'uno all'altro, ora sparsi, ora ognuno nel centro di due masse principali del protoplasma, quando per la speciale disposizione delle cellule epiteliali, in mezzo a cui esse stavano, questo veniva strozzato in un punto. I nuclei erano piccoli, omogenei, fortemente colorabili e senza nucleolo. Devo qui notare che di queste cellule semoventi se ne trovano anche nell' epitelio delle cornee normali, ma in minor numero, con più scarso protoplasma, e molto strette fra le cellule epiteliali.

Dopo 24-27 ore, il numero delle cellule semoventi era straordinariamente accresciuto; esse avevano invaso tutto l' epitelio ed arrivavano fino al bordo limitante la cornea denudata, e molte da questo sporgevano, od erano libere alla superficie di essa, e di forme svariate ed anche rotonde. Era notevole il fatto che quelle trovavansi in maggior numero alla periferia della cornea e nel bordo dell' epitelio che infiltravano per una certa estensione; e nell' una parte e nell' altra, ma specialmente in questa, presentavano una graduata e particolare modificazione fino ad assumere l' aspetto di giovani cellule epiteliali. I nuclei vedevansi ora diminuiti di numero, ingrossati e più o meno granulosi, ora in atto di fondersi fra loro; la forma della cellula o ovoide o faccettata, e così modificate, dopo 3 giorni, in alcuni preparati, specialmente dove i bordi dell' epitelio per la limitata raschiatura in certi punti erano molto vicini, si vedevano sporgere in masse e coprire quasi la superficie denudata. Queste masse sporgenti, guardando la cornea dalla superficie anteriore, si vedevano chiaramente provenire dallo strato inferiore o profondo dell' epitelio preesistente. Per chiarirmi di ciò misi le cornee colla superficie posteriore in alto rivolta al vetrino copri-oggetto, ed attentamente osservandole con buoni obbiettivi, vidi lo strato ultimo dell' epitelio formato per lo più da giovani cellule non molto dissimili dalle suddescritte, con gradazioni progressive fino alle perfette cellule epiteliali, ed infiltrate dalle solite cellule semoventi d' ordinario con un sol nucleo.

Nel bordo dell' epitelio non mancavano cellule con due nuclei o con uno in atto di scindersi, e ve n' erano pure con tre, quattro e fino a sei da formare come cumoli nucleari. Le cellule che potevansi riconoscere come preesistenti avevano il nucleo alquanto ingrossato e granuloso, ma, a vero dire, rarissime volte mi venne fatto di vederlo in atto di scindersi, invece spessissimo trovai che le cellule infiltrate giunte in questo luogo, presentavano tante forme nel loro nucleo quante se ne osservano nella scissione diretta (Fig. 14ª-15ª). Molte cellule epiteliali aveano già patita la degenerazione mucosa, lasciando così spazî più o meno grandi ora occupati dalle cellule semoventi.

Le gettate epiteliali o protoplasmatiche, osservate da altri, io non ho potuto vedere; e i prolungamenti, che *Hoffmann* crede inviati dalle cellule profonde dell' epitelio, sospetto possano essere le cellule semoventi provviste, come ho detto, di abbondante protoplasma. Nella fusione dei nuclei, da me notata, credo si possa trovare la spiegazione della differente grossezza dei nuclei veduta da *Wandsworth* ed *Eberth;* come pure pel movimento di dette cellule e per le svariate forme da esse assunte, e per lo spostamento dei nuclei in esse contenuti, si possa intendere la libera formazione nucleare ammessa da *Heiberg*.

Dopo 90 ore i bordi dell' epitelio erano molto ravvicinati, e in alcuni preparati la superficie del tessuto corneale era al tutto coperta, non restandovi altra traccia, se non linee più oscure formate dai bordi dell'epitelio ingrossati e sovrapposti. Quando fra questi non rimaneva che un piccolo spazio, esso ordinariamente mostravasi coperto quasi interamente da cellule migranti con uno o più

nuclei piccolissimi e con sottile velamento protoplasmatico, in alcune quasi nullo. Questi accumuli venivano in seguito coperti dall' epitelio, e si vedevano poi per trasparenza, finchè, scorsi alquanti giorni, scomparivano, e intanto la superficie dell' epitelio diveniva uniforme, senza pieghe, ingrossamenti od altro.

Dopo il 4° giorno, coperta ordinariamente la superficie denudata della cornea, quasi tutte le cellule semoventi, infiltrate nell'epitelio rimasto, erano trasformate in giovani elementi epiteliali, bene distinguibili dalle altre (Fig. 16ª), con nucleo grosso, granuloso e ben colorato, e con scarso protoplasma relativamente alle cellule epiteliali adulte. Nell' epitelio che ricopriva la superficie raschiata si notava un maggior numero di cellule giovani, infiltrate da semoventi in poca quantità.

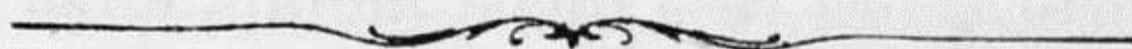
Arrivate a questo grado di organizzazione, dopo il 4° giorno, raramente prima, si incominciavano a vedere nel nucleo ingrossato delle giovani cellule epiteliali le figure cariocinetiche, delle quali non ne potei trovare altro che due, cioè quella di *gomitolo,* e l'altra dei così detti *canestri* riuniti in parte da scarsi filamenti; seguiva l' allontanamento di queste due parti del nucleo, e poi la divisione totale della cellula. In molte cellule il nucleo si mostrava allungato in forma di bastoncello, e in altre di gomitolo con superficie sfrangiata. La cariocinesi, prima ad apparire nelle cellule più periferiche, si vedeva poi (6°-8° giorno) anche nel centro della cornea, dove era stato praticato il raschiamento.

Da tutti questi fatti osservati per numerosi esperimenti puossi, secondo io penso, concludere che la rigenerazione dell' epitelio corneale si faccia dalle cellule semoventi che di buon' ora s' infiltrano fra le epiteliali, e queste, già poco saldamente aderenti alla sottostante cornea, ora rese quasi mobili, forse per rammollimento della sostanza cementante operato da liquido essudato, vengono facilmente spostate e spinte a ricuoprire la superficie denudata della cornea. Dopo di che continuando ad arrivare, ma in molto minor numero, le cellule semoventi, le prime arrivate e poscia queste si trasformano in elementi epiteliali, e poi proliferano per scissione indiretta, e le cellule figlie si stratificano e rivestono definitivamente la cornea.

Queste conclusioni credetti bene di controllarle, variando un poco l'esperimento. A parecchie rane raschiai molto leggermente l' epitelio dalla cornea fino a che incominciavo appena a sentire quel rumore particolare di sfregamento; e ciò feci appunto per vedere cosa ne avveniva delle poche cellule epiteliali che potevano rimanere aderenti alla cornea. Dopo 48 ore dal raschiamento fatto vidi la stessa infiltrazione di cellule semoventi, coi caratteri già descritti; ma in una cornea di rana, uccisa 70 ore dopo operata, trovai una evidentissima conferma di quanto or ora conclusi. Invero fra le cellule epiteliali rimaste in posto esistevano vani di diversa grandezza, lasciati o da cellule staccate col raschiatojo, o degenerate e cadute; e questi vani erano quasi completamente occupati da cellule semoventi fornite di un bel nucleo piuttosto grosso e granuloso, conformate come tanti poligoni, e disposte le une accanto alle altre sì da figurare come uno strato di giovine epitelio pavimentoso, distinto per le sue cellule diverse per grandezza, forma

e grado di colorabilità del nucleo dalle altre preesistenti più grandi, più granulose e assai meno colorabili (Fig. 17ª). In parecchie di queste giovani cellule vidi la figura gomitolare del nucleo; e ciò valse a conferma di quanto avea prima osservato, che la cariocinesi si verificava nelle cellule epiteliali più giovani, e viene in appoggio al mio giudizio, che quando gli elementi epiteliali hanno raggiunto un certo stadio di vita la proliferazione loro, in qualsiasi modo, è divenuta molto difficile e forse impossibile (1).

Sento ora il dovere di ringraziare l' egregio studente di Veterinaria, sig. Giuseppe Torreggiani, il quale gentilmente volle eseguire le figure dei miei preparati, che servono ad illustrare il presente lavoro, e lo fece con non comune abilità.

---

(1) Era già scritto questo lavoro, quando seppi di una recentissima pubblicazione del prof. L. Griffini nell'*Archivio per le scienze mediche*, Torino 1884, ed intitolata: *Contribuzione alla Patologia del tessuto epiteliale cilindrico*, nella quale egli dice che la riproduzione di questo epitelio avviene per proliferazione delle cellule preesistenti.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Fig. 1ª — Sezione perpendicolare della pelle ictiotica del tumore elefantiaco, che comprende anche porzione del tessuto di questo. Ingr. 22 v.

a, arteria con ipertrofia dell'intima.
a', altra arteria quasi obliterata dall'intima ipertrofica.
bb, vasi sanguigni dilatati.
cc, vasi linfatici enormemente dilatati.
ff, fasci fibrosi del derma discostati da abbondante infiltrazione di leucociti, e da connettivo di nuova formazione.
gg, tessuto fibroso del derma meno infiltrato.
pp, zaffi epidermici che si approfondano nel tessuto del derma.

Fig. 2ª — Sezione trasversa del tessuto del fibroma elefantiaco, e veduta in un punto dove detto tessuto è in via di formazione. Ingr. 580 v.

a, Globuli bianchi del sangue infiltrati nel tessuto finamente fibrillare.
b, Gli stessi in via di progressiva organizzazione.
c, con nucleo in atto di scindersi.
d, Cellule plasmatiche variamente configurate e derivanti da progressiva metamorfosi dei globuli bianchi.
e, Sostanza intercellulare fibrillata.

Fig. 3ª — Sezione del tessuto lasso dello stesso tumore. Ingr. 450 v.

e, Spazi linfatici molto dilatati.
d, Fasci fibrosi con cellule endoteliali.
a, Cellule linfoidi.
bc, Le stesse in via di progressiva organizzazione e metamorfosi in cellule plasmatiche.
o, Globuli rossi del sangue.

Fig. 4ª — Sezione dello stesso tessuto come nella fig. 3ª. Ingr. 200 v.

a, Taglio trasverso di un'arteria.
d, circostante infiltrazione di numerosi globuli bianchi.
b, Vena con trombo organizzato.
c, Vaso linfatico dilatato, con pareti fibrose ingrossate, ed infiltrate di leucociti.
e, Spazi linfatici dilatati.
f, Fasci fibrosi divaricati.

Fig. 5ª Sezione longitudinale di una papilla della pelle ictiotica del tumore. Ingr. 510 v.
a, Vaso capillare dilatato e pieno di sangue.
c, Cellule migrate in via di metamorfosi epiteliale.

Fig. 6ª — Sezione perpendicolare di un condiloma piatto, che mostra una parte di una papilla epidermica. Ingr. 600 v. Obbiet. immers. Reichert.
c, Cellule migranti nel tessuto del derma.
d, Le stesse penetrate fra le cellule dello strato profondo dell' epidermide, con zona chiara all' intorno.
e, *f*, Fasi metamorfiche progressive di esse in cellule epiteliali.

Fig. 7ª — Sezione perpendicolare dello stesso condiloma. Ingr. 850.
c, Cellule migranti nel connettivo del derma.
e, Le stesse addossate alle cellule dello strato profondo dell' epidermide, e trasformantisi in cellule epiteliali.
o, Cellula epidermica con disposizione raggiata della sostanza colorabile del nucleo e con due nucleoli.
d, Una simile cellula con due nuclei.

Fig. 8ª — Sezione perpendicolare di condiloma acuminato. Ingr. 600.
a, Cellule migranti nel tessuto del derma.
c, Le stesse insinuate negli spazi intercellulari degli strati profondi del reticolo malpighiano.
e, Spazii intercellulari molto dilatati pel passagio di dette cellule.
o, Cellule migrate nello strato malpighiano in via di metamorfosi epiteliale.

Fig. 9ª — Sezione trasversale di una papilla epidermica dello stesso condiloma. Ingr. 600.
c, Cellule migrate fra l' epitelio.

Fig. 10ª — Sezione perpendicolare di condiloma acuminato. Ingr. 350.
c, Cellule migranti in atto di traversare gli spazii intercellulari dello strato profondo dell' epidermide, per cui assunsero forme diverse, e da *Lott* ritenute come cellule formatrici delle epidermide.

Fig. 11ª — Sezione perpendicolare di parte della coda di un tritone, nel punto donde 24 ore prima era stato asportato un pezzo di pelle. Ingr. 80.
a, Suolo di cellule migrate dai vasi sanguigni, e venute a disporsi in strati successivi per riprodurre la pelle.
b, Le stesse cellule migranti nel connettivo intermuscolare.
d, Cumulo di cellule migrate, che a contatto della pelle si sono trasformate in cellule epidermiche.
e, Bordo della pelle al limite della ferita.
f, Fibre muscolari tagliate di traverso.
g, Glandula cutanea.
v, Vasi sanguigni.

Fig. 12ª — Sezione perpendicolare di coda di tritone, 4 giorni dopo l' asportazione di un pezzo di pelle. Ingr. 80 v.

a, Epidermide riprodotta da cellule migranti trasformate.
b, Tessuto di granulazione infiltrato di numerose cellule migranti.
c, Lembo della vecchia epidermide corneificato.
d, Connettivo intermuscolare infiltrato.
f, Fibre muscolari.

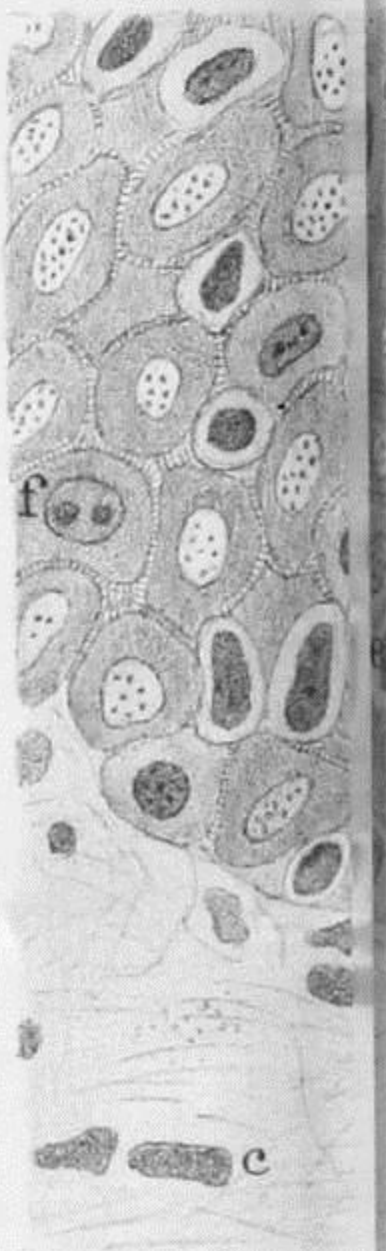
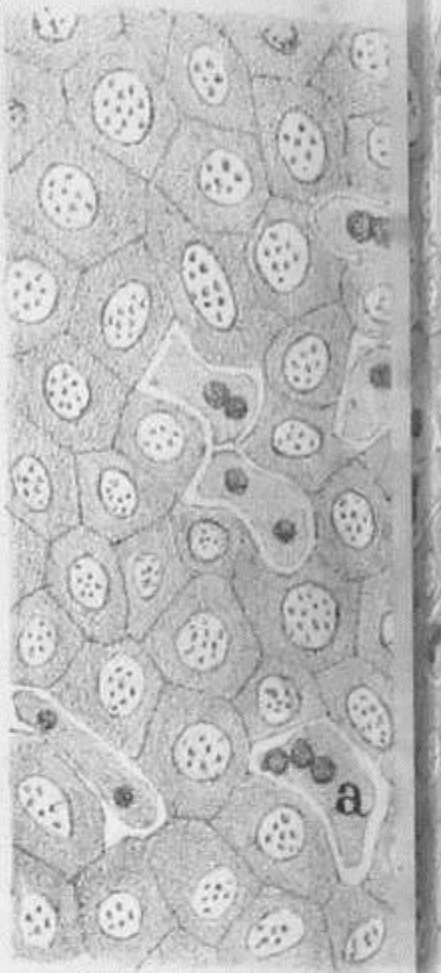
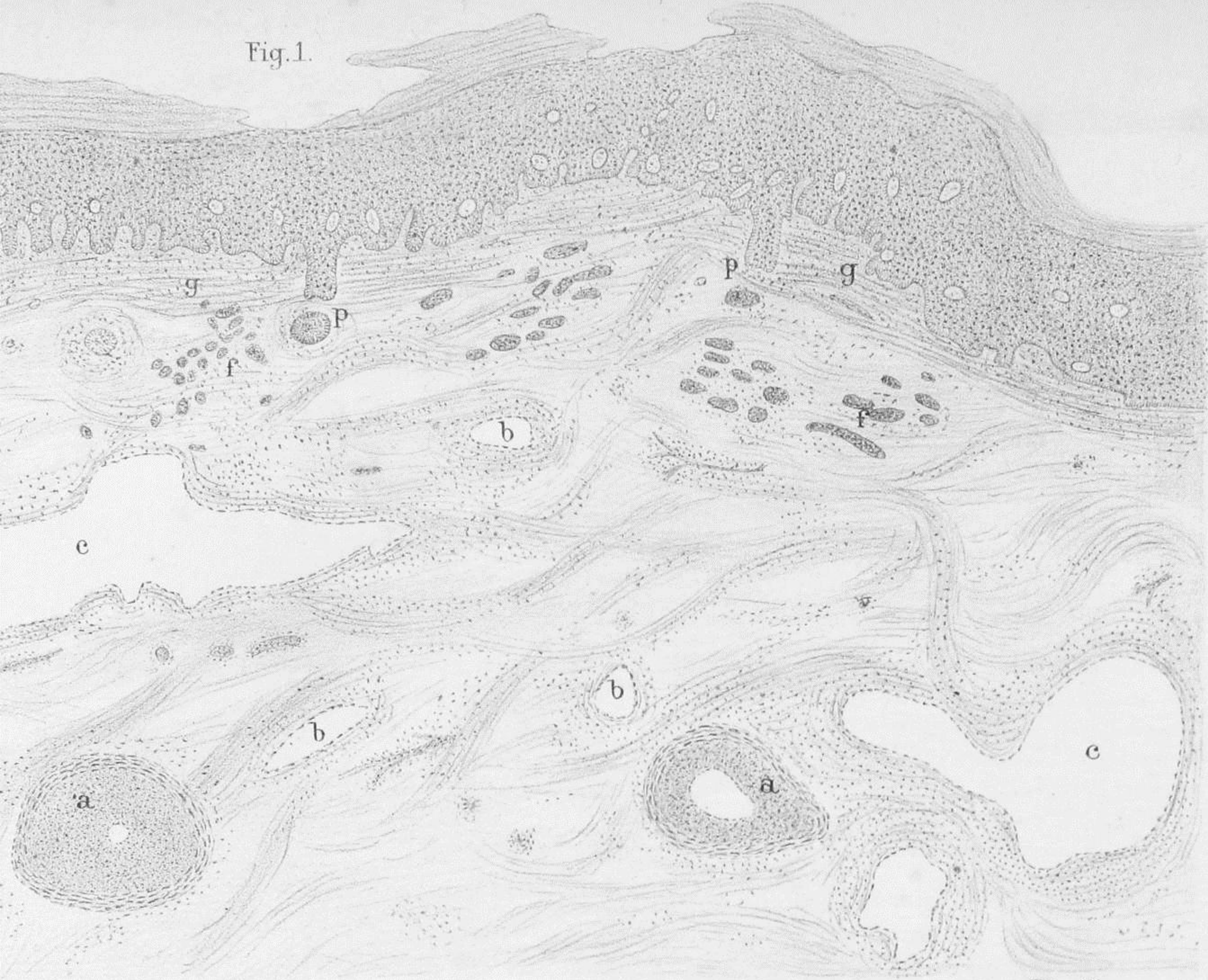
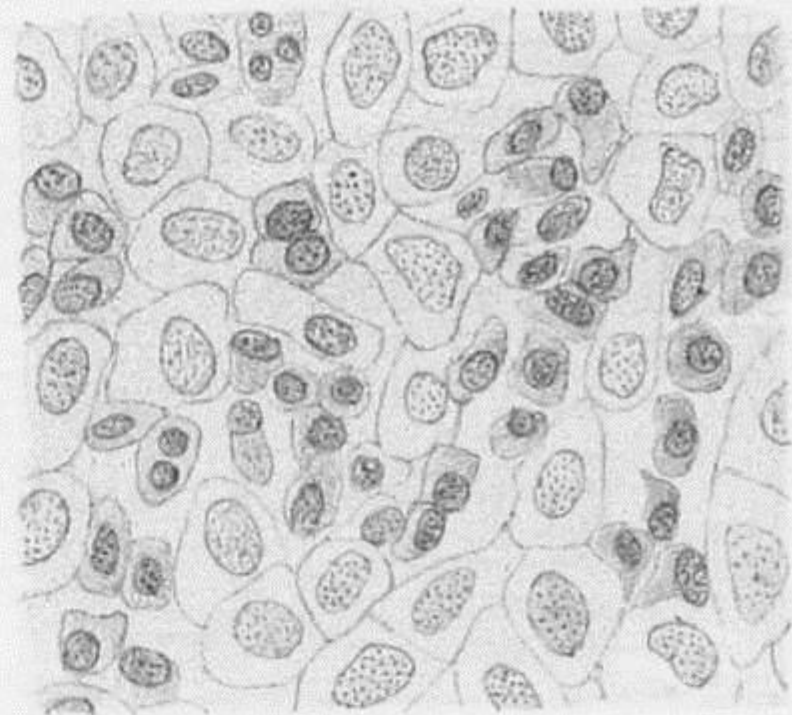
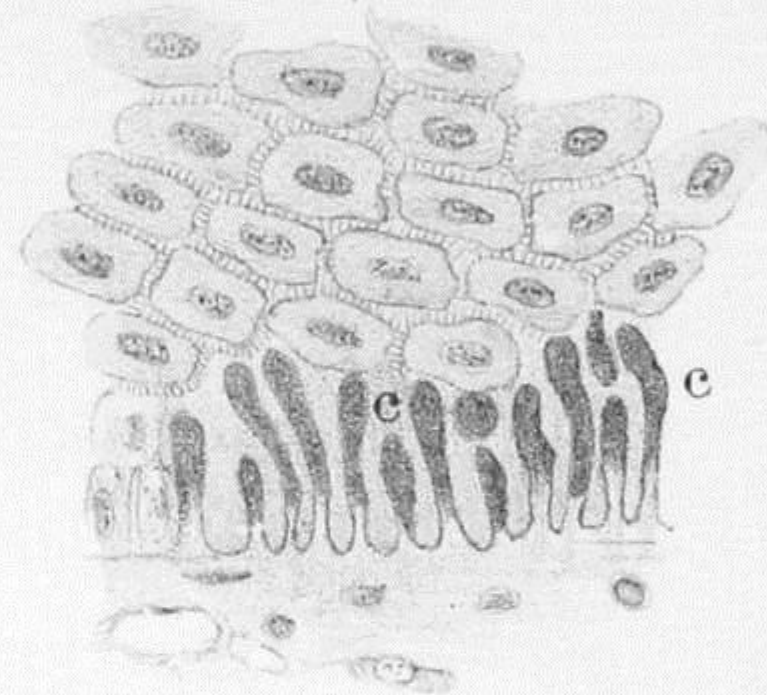
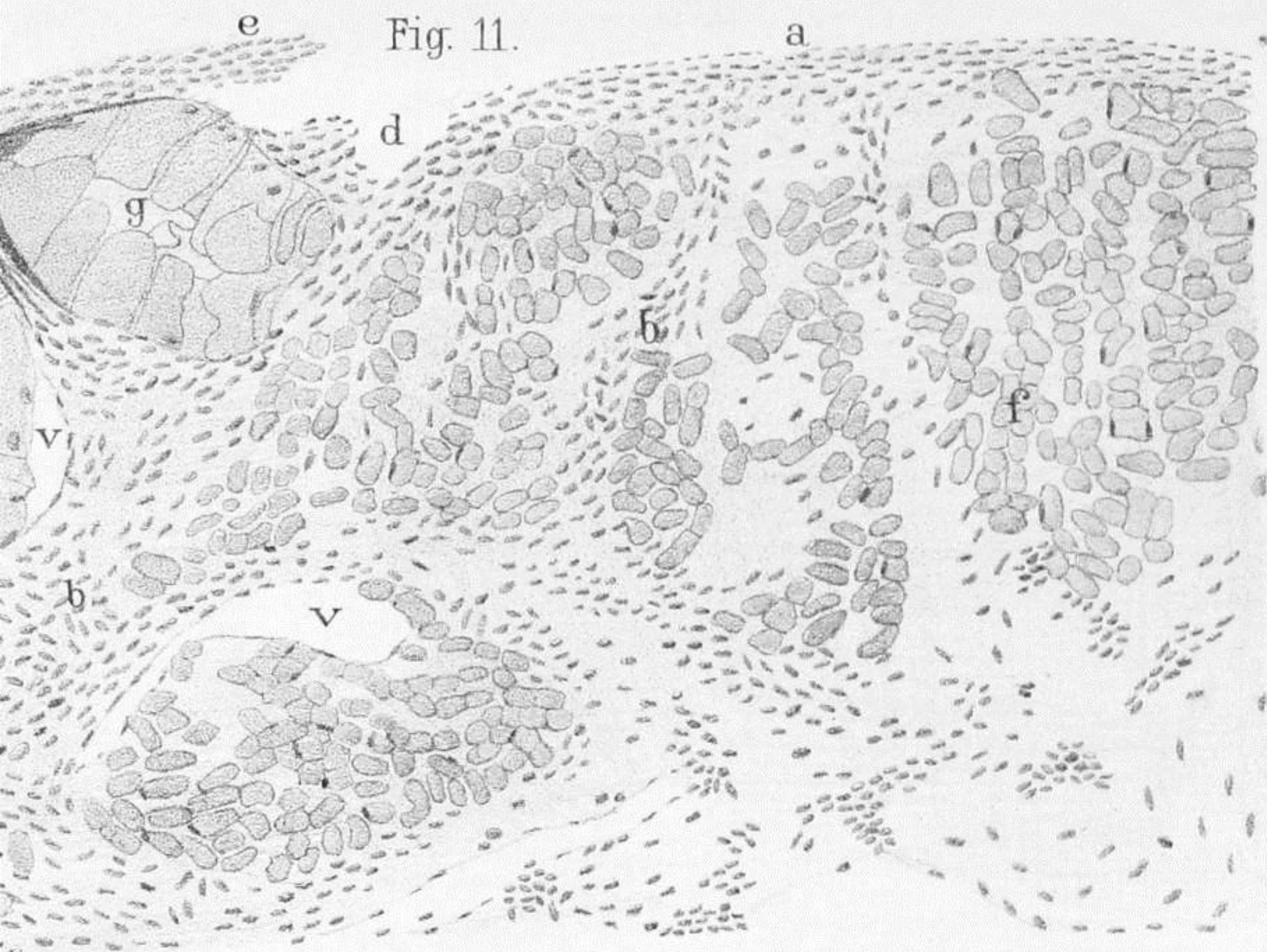
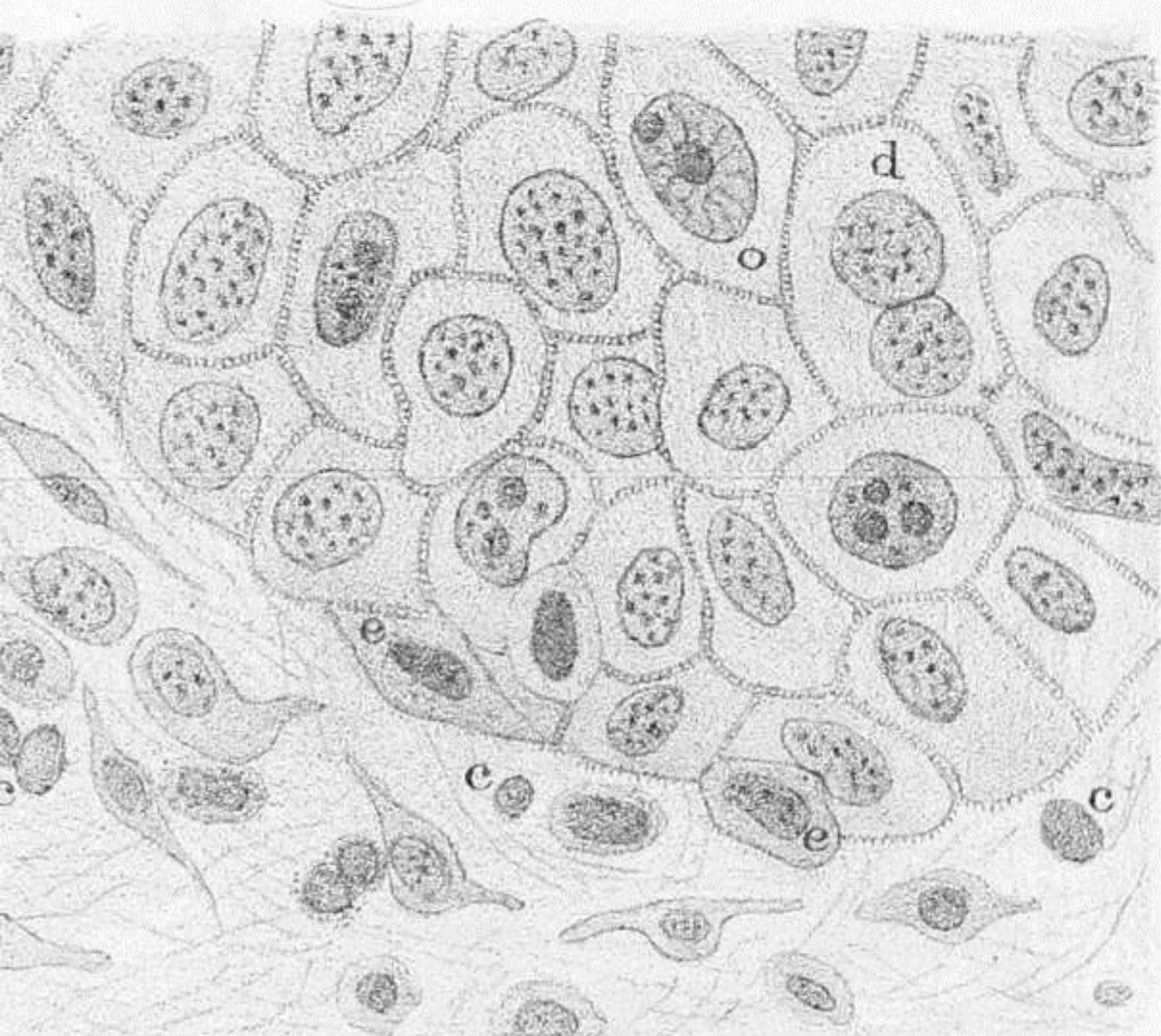
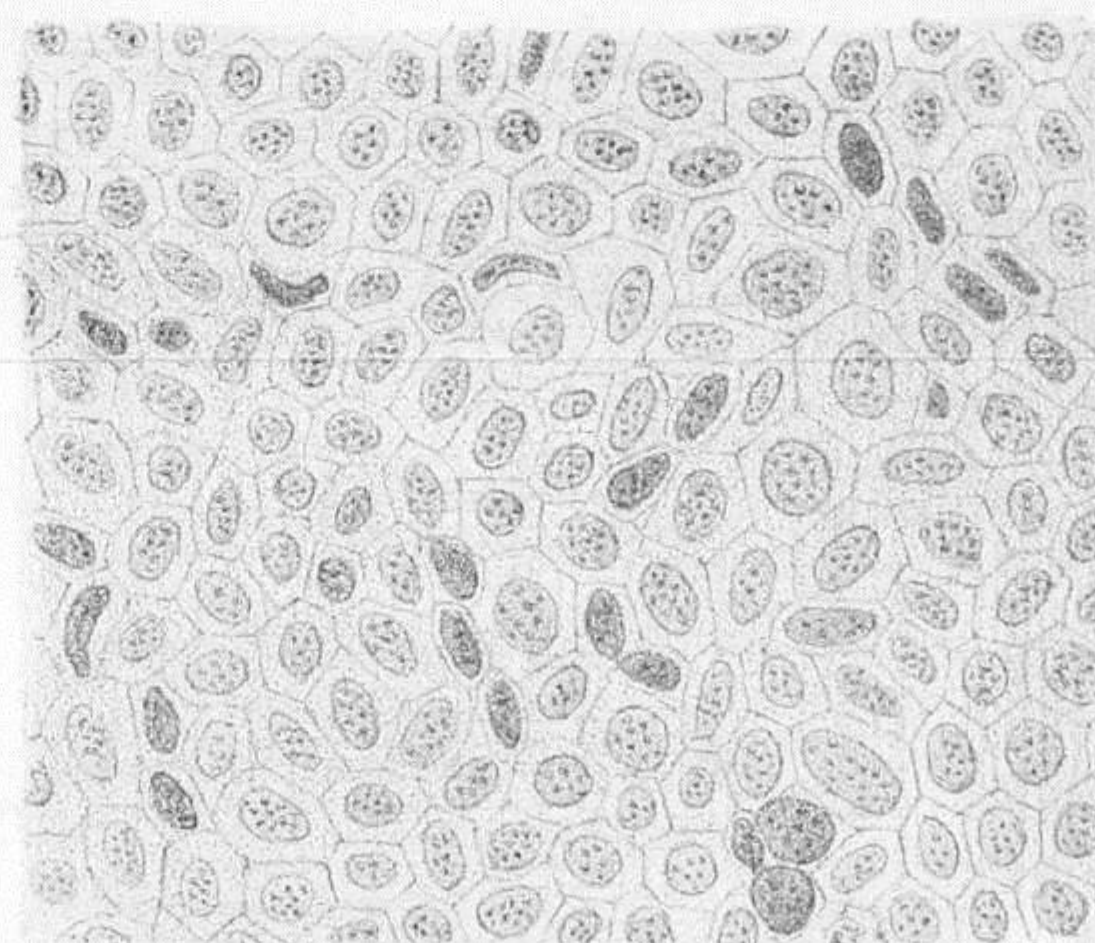
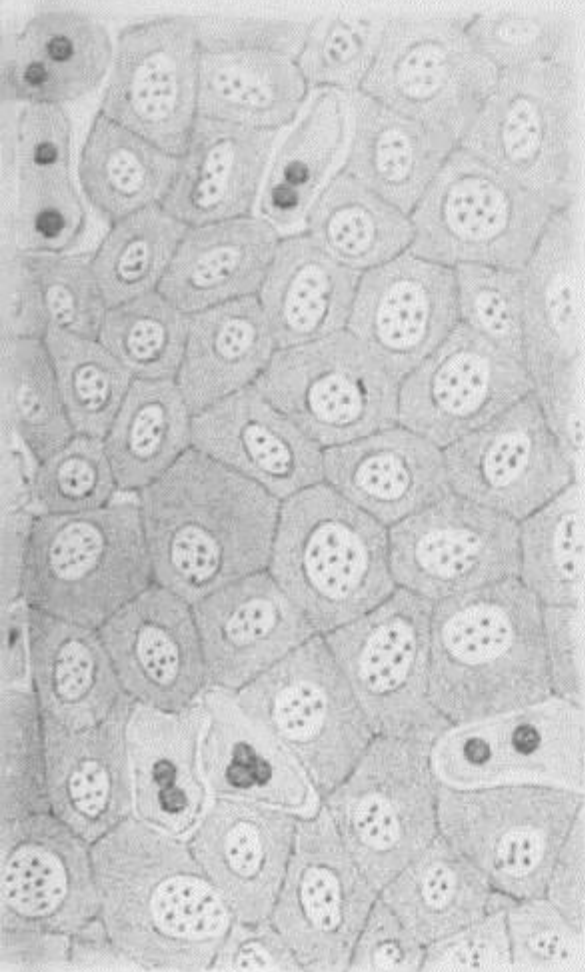
Fig. 13ª — Cornea di rana, dalla quale 36 ore prima era stato raschiato l' epitelio. Questa figura mostra una parte dell' epitelio rimasto, veduto di faccia, in mezzo alle cui cellule si sono frapposte cellule migranti indicate colla lettera *a*. Ingr. 430.

Fig. 14ª — Frammento d' epitelio corneale con una giovine cellula in via di scissione diretta. Ingr. 480.

Fig. 15ª — Altro frammento d' epitelio corneale, e simile cellula con due nuclei. Ingr. 480.

Fig. 16ª — Epitelio corneale della rana, con cellule migrate interposte, e quasi completamente trasformate in cellule epiteliali. Ingr. 380.

Fig. 17ª — Scarse cellule epiteliali della superficie incompletamente raschiata della cornea di una rana, fra le quali si vedono molte giovani e piccole cellule epiteliali provenienti da metamorfosi progressiva dei globuli bianchi emigrati. Ingr. 300.

Fig. 1.
Fig. 11.
Fig. 17.
Fig. 10.
Fig. 7.
Fig. 16.

V. Colucc
Fig. 13.
Fig. 2.
Fig. 12.
Fig. 6.
Fig. 8.
Fig. 3.
Fig. 9.
Fig. 4.
Fig. 5.
Fig. 14.
Fig. 15.
lit. G. Wenk. Bol